

Анакинра в терапии болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция: опыт применения у 5 пациентов и обзор литературы

М.С. Елисеев¹, Е.В. Черёмушкина¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Черёмушкина Елена Владимировна, buipvybho@gmail.com
Contacts: Elena Cheremushkina, buipvybho@gmail.com

Поступила 25.05.2022
Принята 01.11.2022

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) обусловлена их отложением в тканях, главным образом в суставном хряще, и часто проявляется развитием острого или хронического артрита. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, колхицином, метотрексатом и глюкокортикоидами у этих пациентов нередко бывает неэффективной. В таких случаях рассматривается возможность назначения генно-инженерных биологических препаратов, прежде всего ингибиторов интерлейкина 1. В статье проанализирован опыт применения зарегистрированного в Российской Федерации в 2021 г. препарата анакинра, человеческого антагониста рецептора интерлейкина 1, у 5 пациентов с упорным течением артрита при БДПК. В статье также представлен анализ данных ключевых исследований по использованию препарата у пациентов с БДПК.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, анакинра

Для цитирования: Елисеев МС, Черёмушкина ЕВ, Насонов ЕЛ. Анакинра в терапии болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция: опыт применения у 5 пациентов и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):570–577.

THE USE OF ANAKINRA IN TREATMENT OF CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE: ANALYSIS OF OWN EXPERIENCE AND A LITERATURE REVIEW

Maxim S. Eliseev¹, Elena V. Cheremushkina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) is a disease caused by the deposition of calcium pyrophosphate crystals, mainly in the articular cartilage, and often manifests as severe acute or chronic arthritis. Therapy given in such cases with non-steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine, methotrexate and glucocorticoids is often effective. In these cases, the possibility of prescribing biological drugs, primarily interleukin 1 (IL-1) inhibitors, is being considered. The article analyzes the experience of using Anakinra, an IL-1 receptor antagonist, registered in the Russian Federation in 2021, in 5 patients with persistent arthritis in CPPD. The article also presents an analysis of data from key studies on the use of the drug in patients with CPPD.

Key words: calcium pyrophosphate crystal deposition disease, Anakinra

For citation: Eliseev MS, Cheremushkina EV, Nasonov EL. The use of Anakinra in treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease: Analysis of own experience and a literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):570–577 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-570-577

Введение

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) обусловлена их отложением в различных тканях, прежде всего в суставном хряще, с развитием иммунного воспаления, зачастую проявляющимся острым или хроническим артритом, клинические признаки которого отличаются вариабельностью и часто непредсказуемы [1].

Согласно классификационным критериям J.L. Hollander и соавт. [2], данный диагноз может быть верифицирован в случае наличия соответствующих клинических проявлений при обнаружении кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в синовиальной жидкости (СЖ) и/или при сочетании клинической симптоматики БДПК с выявлением рентгенологического феномена хондрокальциноза (ХК).

БДПК обычно встречается у лиц пожилого и особенно старческого возраста, однако

в последнее время все чаще публикуются работы, описывающие случаи более раннего дебюта заболевания, что может быть связано с совершенствованием методов выявления ХК [3–5].

В отличие от подагры, основой лечения которой является уратснижающая терапия, направленная на подавление формирования кристаллов урата натрия, патогенетическое лечение БДПК не разработано [6]. При этом заболевании проводится лишь симптоматическая терапия, которая направлена на подавление воспалительных изменений, связанных с отложением кристаллов ПФК [7]. Тактика лечения пациентов с БДПК в значительной степени основывается на накопленном опыте, а существующие рекомендации по терапии — на данных единичных клинических исследований, описании серий случаев и мнении экспертов [8], что соответствует низкому (III–V) уровню доказательности.

Наибольшую сложность для лечения представляют больные БДПК с частыми приступами острого артрита либо с хроническим артритом. В таких случаях обычно используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) внутрисуставно, низкие дозы колхицина (КОЛХ), гидроксихлорохина (ГХ), метотрексата (МТ), а также ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 1, в частности антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1ра) анакинра [9]. Анакинра при БДПК может быть назначена по незарегистрированным показаниям («off-label»), в случае неэффективности других лекарственных средств или при наличии противопоказаний к ним. Несмотря на 20-летнюю историю применения препарата, в лечении БДПК анакинра применяется редко, поэтому любой опыт использования ее при данном заболевании представляет большой интерес.

В статье проанализированы результаты применения зарегистрированного в Российской Федерации (РФ) в 2021 г. препарата анакинры у 5 пациентов с БДПК.

Цель исследования — оценить эффективность короткого курса применения препарата анакинры при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция.

Материалы и методы

Внаблюдательное проспективное исследование включены 5 пациентов с верифицированным диагнозом БДПК [10], наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и получавших анакинру в 2021–2022 гг. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Обследование пациентов включало антропометрию, определение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 44, индекса активности заболевания DAS44 (Disease Activity Score). Кроме того, выполнялся общий анализ крови и определялся уровень С-реактивного белка (СРБ).

Каждому пациенту была назначена анакинра в дозе 100 мг/сут. в течение недели. Одной пациентке было проведено два курса терапии с интервалом в 2 недели. При возникновении выраженной боли пациенты могли принимать НПВП. Повторные визиты назначались через 1, 2 и 8 недель после начала терапии анакинрой. На них фиксировалась динамика скорости оседания эритроцитов (СОЭ),

СРБ, боли по ВАШ, оценка по DAS44. Кроме того, проводилась оценка эффективности анакинры врачом и пациентом по шкале Likert: 0 — нет эффекта; 1 — недостаточный эффект; 2 — незначительный эффект; 3 — удовлетворительный эффект; 4 — хороший эффект; 5 — отличный эффект.

В качестве первичной конечной точки рассматривалось купирование артрита по завершении курса терапии анакинрой (через 7 дней), в качестве вторичной — отдаленная оценка эффективности препарата (через 1 и 7 недель после завершения курса терапии).

Результаты

Клиническая характеристика (табл. 1) и описание случаев назначения пациентам с БДПК анакинры представлены ниже.

Клиническое наблюдение 1

Пациент К., 58 лет. С 48 лет отмечает острые приступы артрита коленных, затем плечевых, локтевых суставов, мелких суставов кистей. Получал НПВП, неоднократно выполнялись внутрисуставные инъекции ГК. С 2017 г. — хронический артрит, эффект от внутрисуставного введения ГК (бетаметазон) и НПВП (нимесулид, диклофенак, эторикоксиб) отсутствовал. В 2021 г. верифицирован диагноз БДПК: по данным рентгенографии кистей выявлен феномен ХК в триангулярно-фиброзном хрящевом комплексе; ультразвуковое исследование (УЗИ) показало обызвествление сухожильно-связочного аппарата плечевых суставов, кальцинирование хрящевых губ тазобедренных суставов (ТБС); методом поляризационной микроскопии в СЖ обнаружены кристаллы ПФК. Был назначен КОЛХ 1 мг/сут в комбинации с НПВП (целекоксиб); в коленные суставы введен бетаметазон, однако боли и припухлость суставов сохранились.

На момент назначения анакинры отмечался артрит коленных, лучезапястных, плечевых суставов, болезненность в ТБС при ротации (интенсивность боли по ВАШ — 70 мм). СОЭ составила 25 мм/ч, СРБ — 3,3 мг/л. Исходное значение индекса DAS44 — 3,323.

Положительная динамика в виде купирования артрита коленных, лучезапястных, плечевых суставов была отмечена к концу 1-й недели после начала терапии и сохранялись на протяжении всего периода наблюдения. Интенсивность боли по ВАШ снизилась с 70 до 20 мм

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметры	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Пол	мужской	женский	женский	женский	женский
Возраст, лет	58	63	59	49	66
Рост, м	1,75	1,61	1,69	1,72	1,70
Вес, кг	70	70	72	79	117
Индекс массы тела, кг/м ²	22,9	27,0	25,2	26,7	40,5
Предшествующая терапия	НПВП, КОЛХ, ГК	НПВП, КОЛХ, ГК	НПВП, КОЛХ, ГК, МТ, ГХ	НПВП, КОЛХ, ГК, МТ, ГХ	НПВП, КОЛХ, ГК, МТ, ГХ
Фенотип БДПК	Хронический артрит с кристаллами ПФК	Острый артрит	Хронический артрит с кристаллами ПФК	Хронический артрит с кристаллами ПФК	Острый артрит

Примечание: НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; КОЛХ — колхицин; ГК — глюкокортикоиды; МТ — метотрексат; ГХ — гидроксихлорохин; БДПК — болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; ПФК — пирофосфат кальция

и сохранялась на том же уровне через 8 недель после завершения курса. Также было отмечено снижение индекса DAS44 до 2,04 к концу курса терапии анакинрой, а через 8 недель от начала терапии DAS44 составлял 2,095. Эффект лечения по шкале Likert и врачом, и пациентом оценивался как отличный, что также свидетельствует о достижении цели терапии. Динамика клинических и лабораторных показателей воспалительной активности после назначения анакинры приведена в таблице 2.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка М., 63 года. Дебют заболевания — с острым артритом левого коленного сустава в возрасте 49 лет. Терапия НПВП полного эффекта не обеспечила, в связи с чем неоднократно проводились внутрисуставные инъекции ГК. В 2013 г. на основании выявления кристаллов ПФК в СЖ и визуализации кальцифицированных менисков коленных суставов по данным рентгенографии верифицирован диагноз БДПК. Тогда же был назначен КОЛХ 1 мг/сут., при усилении боли принимала НПВП; через несколько недель боли перестали беспокоить, доза КОЛХ была снижена до 0,5 мг/сут., принимала препарат с целью профилактики приступов в течение 4 лет. Приступов артрита в течение этого времени не отмечала, боли в суставах беспокоить перестали, в связи с чем в 2017 г. самостоятельно отменила КОЛХ. Через 6 мес. после отмены КОЛХ произошло выраженное обострение с вовлечением коленных суставов. Возобновление приема КОЛХ по 1,0–1,5 мг/сут. в сочетании с НПВП (эторикоксиб) позволило уменьшить интенсивность боли в суставах, однако не реже 1 раза в 3–4 мес. возникали острые приступы артрита коленных суставов. С 2020 г. отмечался хронический артрит коленных суставов; помимо КОЛХ, вынуждена была постоянно принимать НПВП (ацеклофенак 200 мг/сут.), к терапии был добавлен ГХ в дозе 400 мг/сут., однако через год в связи с неэффективностью он был заменен на МТ, эскалация дозы которого до 20 мг/нед. также не дала ожидаемого эффекта. К концу 2021 г. присоединились боли в ТБС, а также в шейном отделе позвоночника. На момент осмотра в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой регистрировались резкая паравертебральная болезненность и ограничение ротации в шейном отделе позвоночника (вправо — до 55°, влево — до 50°), ограничение отведения и ротации в ТБС, боли в них при сгибании и отведении. Интенсивность боли по ВАШ составила 60 мм. УЗИ ТБС выявило наличие двустороннего пролиферативного коксита, а также признаки кальцификации хрящевых губ с двух сторон. Уровень СРБ составил 5,4 мг/л, СОЭ — 26 мм/ч. Оценка по DAS44 — 2,2. На протяжении исследования пациентка принимала цефекоксиб 200 мг/сут. и КОЛХ 0,5 мг/сут. При компьютерной томографии (КТ) определялись признаки ХК межпозвоночных дисков.

Уже после 2-й инъекции анакинры отмечалось снижение интенсивности боли по ВАШ до 25 мм. По завершении курса терапии анакинрой СОЭ и уровень СРБ находились в пределах референсных значений, явления артрита отсутствовали (табл. 2). На протяжении последующего наблюдения (в течение 8 недель) достигнутый эффект терапии сохранялся, приступов артрита не было. Через 8 недель больная оценивала эффект по шкале Likert как хороший, врач — как отличный.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка П., 59 лет. Дебют заболевания — с атакой артрита коленных суставов в возрасте 50 лет. В течение 2–3 лет не лечилась, отмечалось развитие воспалительных изменений лучезапястных и 2–4-го дистальных межфаланговых суставов (ДМФС). Диагноз БДПК установлен на основании выявления кристаллов ПФК в СЖ и данных рентгенографии кистей, свидетельствующих о наличии ХК фиброзно-хрящевых комплексов. Назначались НПВП, ГХ, КОЛХ, МТ, в том числе в комбинации; на фоне лечения была достигнута ремиссия, сохранявшаяся на протяжении 2 лет. С 2021 г. отмечает неоднократные обострения артрита мелких суставов кистей, который впоследствии приобрел хроническое течение; эффективность терапии указанными препаратами была недостаточной: при осмотре обнаружен артрит лучезапястных суставов, а также болезненность при пальпации 2–4-го ДМФС справа и слева; интенсивность боли по ВАШ — 45 мм. СОЭ составила 31 мм/ч, СРБ — 5,1 мг/л. Оценка по DAS44 — 3,474.

Назначение анакинры ожидаемого эффекта не дало: сохранялись артрит лучезапястных суставов и боль в ДМФС, однако выраженность последней по сравнению с исходным уровнем несколько снизилась (с 45 до 35 мм по завершении курса инъекций препарата; табл. 2). Эффективность по завершении курса терапии была оценена как врачом, так и пациенткой как незначительная, через 8 недель — как недостаточная (табл. 2).

Клиническое наблюдение 4

Пациентка С., 49 лет. С 1996 г. отмечался стойкий артрит коленных суставов. Терапия НПВП давала временный эффект, в связи с чем в коленные суставы неоднократно вводился бетаметазон, однако полностью купировать артрит не удавалось. Диагноз БДПК верифицирован в 2011 г.: выявлены кристаллы ПФК в СЖ, при УЗИ коленных суставов обнаружены признаки ХК менисков. Назначались НПВП, КОЛХ, МТ, ГХ, в том числе в различных комбинациях. При использовании ГХ в дозе 400 мг/сут. в сочетании с МТ в дозе 25 мг/нед. была достигнута ремиссия, сохранявшаяся в течение 2 лет, однако в январе 2021 г. рецидивировал артрит коленных суставов.

При осмотре в декабре 2021 г. боль по ВАШ — 65 мм, выраженная припухлость коленных суставов. СОЭ составила 31 мм/ч, СРБ — 4,8 мг/л. Оценка по DAS44 — 2,603.

Инъекции анакинры на протяжении 7 дней привели к полному купированию артрита, однако спустя 2 недели после завершения курса терапии развился рецидив артрита правого коленного сустава; со второго дня от начала приступа артрита пациентке был проведен повторный курс инъекций анакинры, также в дозе 100 мг/сут., на протяжении 7 дней. Ближайший эффект был также хорошим: интенсивность боли по ВАШ снизилась с 65 до 30 мм, уменьшилась деформация коленных суставов, экссудативные явления в суставах не выявлялись. Через 8 недель после 1-го курса лечения анакинрой было отмечено снижение сывороточного уровня СРБ до 3,0 мг/л и СОЭ до 18 мм/ч, интенсивность боли по ВАШ была ниже исходной — 40 мм, однако при осмотре вновь была отмечена припухлость коленных суставов (табл. 2). Эффективность по шкале Likert по оценке врача и пациентки на завершающем визите была признана удовлетворительной. На протяжении исследования и по его

окончании пациентка продолжала лечение целекоксибом в дозе 200 мг/сут. и МТ в дозе 20 мг/нед.

Клинический случай 5

Пациентка П., 66 лет. С 55 лет отмечались приступы боли в ТБС, коленных суставах и мелких суставах кистей. Терапия НПВП не обеспечивала ожидаемого эффекта. В 2018 г. при УЗИ коленных суставов выявлено уплотнение структуры заднего рога медиального мениска; при рентгенографии коленных суставов — признаки остеоартрита 3-й стадии по Келлгрену. В СЖ обнаружены кристаллы ПФК цилиндрической формы с отрицательным двойным лучепреломлением в поляризованном свете. На основании полученных данных верифицирован диагноз БДПК. Проводилось лечение МТ в максимальной дозе 15 мг/нед., ГХ в дозе 400 мг/сут. с недостаточным эффектом. КОЛХ в дозе 1 мг/сут. был эффективен, но приводил к развитию диареи, вследствие чего отменен. В периоды обострений принимала ГК в максимальной дозе 8 мг/сут.

При осмотре в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой выявлен выраженный артрит лучезапястных и коленных суставов (боль 60 мм по ВАШ). СОЭ составила 34 мм/ч, СРБ — 6,8 мг/л. Выполнялись подкожные инъекции анакинры, по завершении курса терапии ее эффект расценивался как хороший: артрит был полностью купирован, интенсивность боли в суставах существенно уменьшилась. Однако уже спустя неделю развился артрит коленных суставов, а к моменту завершения наблюдения ЧБС и ЧПС, а также интенсивность боли по ВАШ соответствовали исходным значениям; СОЭ и уровень СРБ также оставались высокими (табл. 2). И если сразу по завершении курса терапии ее эффект как врачом, так и пациенткой был признан хорошим, то к концу наблюдения он отсутствовал.

Четверо пациентов (пациенты 1, 2, 4, 5) продемонстрировали значительное снижение индекса DAS44 к концу курса терапии анакинрой (табл. 2). Однако на момент завершения наблюдения достигнутые результаты были иными: у пациентов 1 и 2 достигнутый эффект сохранялся, тогда как у пациентов 4 и 5 значения индекса вернулись

практически к исходному уровню. У одного пациента (пациент 3) не было зафиксировано существенного изменения DAS44 по сравнению с исходным уровнем ни по окончании курса терапии анакинрой, ни к моменту завершения исследования.

Таким образом, после 7-дневной терапии анакинрой артрит был купирован у 4 из 5 пациентов. Однако уже через неделю у одного из них вновь был зафиксирован олигоартрит, но хоть повторный курс введения препарата, как и первый, привел к уменьшению активности воспаления, после прекращения терапии симптомы заболевания столь же быстро вернулись. Наконец, на момент завершения наблюдения (через 7 недель после окончания терапии анакинрой) достигнутый результат в полной мере сохранялся у пациентов 1 и 2; у пациента 4 вновь отмечался артрит, хотя интенсивность боли по ВАШ, уровни СРБ и СОЭ относительно исходных значений снизились.

Какие-либо нежелательные явления за период наблюдения зарегистрированы не были.

Обсуждение

Учитывая сходство механизмов развития артрита при подагре и БДПК [11], симптоматическая терапия этих заболеваний, направленная на купирование воспалительных изменений суставов, также не имеет существенных различий [8]. В лечении БДПК с успехом применяют те же препараты, что и при подагрическом артрите: НПВП, КОЛХ, ГК, ингибиторы ИЛ-1 [12]. Последние рекомендованы к использованию в случае неэффективности других противовоспалительных средств, а также при наличии противопоказаний для их назначения или нежелательных явлений вследствие их применения [13]. При этом данные о применении ингибиторов ИЛ-1 при БДПК весьма скудны, а в РФ до настоящего времени подобный опыт отсутствовал.

В процессе развития микрористаллического воспаления, опосредованного кристаллами ПФК, они, как и кристаллы уратов, распознаются иммунной системой как ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMPs, damage-associated molecular patterns), которые

Таблица 2. Динамика показателей воспалительной активности и оценка эффективности терапии

Параметры	Пациент 1				Пациент 2				Пациент 3				Пациент 4				Пациент 5			
	д. 0	д. 7	д. 14	д. 56 (±3)	д. 0	д. 7	д. 14	д. 56 (±3)	д. 0	д. 7	д. 14	д. 56 (±3)	д. 0	д. 7	д. 14	д. 56 (±3)	д. 0	д. 7	д. 14	д. 56 (±3)
ЧБС	8	2	2	2	2	0	0	0	10	10	10	10	2	0	0	2	4	0	2	4
ЧПС	6	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	0	0	2	4	0	2	4
Боль по ВАШ, мм	70	20	20	20	60	25	25	25	45	35	30	35	65	30	30	40	60	30	45	60
СОЭ, мм/ч	25	20	—	19	26	15	—	13	31	30	—	28	31	16	—	18	34	30	—	31
СРБ, мг/л	3,3	—	—	—	5,4	2,3	—	1,5	5,1	—	—	4,8	4,8	—	—	3,0	6,8	5,2	—	6,6
DAS44	3,32	2,04	—	2,09	2,20	1,25	—	1,20	3,47	3,46	—	3,44	2,60	1,49	—	2,14	3,08	2,5	—	3,05
Эффективность по мнению пациента по шкале Likert	—	5	5	5	—	5	5	4	—	2	2	1	—	4	4	3	—	4	3	0
Эффективность по мнению врача по шкале Likert	—	5	5	5	—	5	5	5	—	2	2	1	—	4	4	3	—	4	3	0

Примечание: д. — день; ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; DAS44 — Disease Activity Score

способны активировать NLRP3-инфламмасому, мульти-белковый олигомерный комплекс, способствующий повышению содержания провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 [14]. Изменение его уровня прямо пропорционально динамике концентрации простагландина E2 и ИЛ-8, индуцирующих развитие воспаления, прогрессирование локальной резорбции кости и снижение остеогенеза [15]. Кроме того, поддержанию воспаления способствуют такие цитокины, как ФНО- α , ИЛ-6, а также хемокины CXCL-1 и CXCL-8, высвобождающиеся вследствие гиперсекреции ИЛ-1 [15]. Также было доказано, что ИЛ-1 играет роль в изменении свойств суставного хряща, повышая экспрессию матриксной металлопротеиназы (ММП) 1 и ММП-13, и обуславливает деградацию хондроцитов за счет повышения активности коллагеназы 2-го типа. Он также способствует деградации агреканов, которая является критическим событием в процессе разрушения хряща [16–19]. В результате конечным эффектом ИЛ-1 является стимуляция местного и системного воспаления, индукция экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток и привлечение хемокинов из стромальных клеток с повреждением хряща [20]. Процесс активации NLRP3-инфламмасы является ключевым в развитии кристалл-ассоциированной воспалительной реакции. Он представляет собой патофизиологическую основу возникновения острого микрокристаллического артрита [21, 22] и позволяет обосновать применение противовоспалительных препаратов, включая ингибиторы ИЛ-1 [23].

Известно, что БДПК с наибольшей частотой встречается у лиц пожилого (как правило, старше 65 лет) и старческого возраста [24–26]. Этот факт важен, в том числе исходя из сложности подбора терапии БДПК пациентам преклонного возраста [8]. Считается, что ИЛ-1 α анакинры может быть наиболее приемлемым вариантом лечения острых артритов для пациентов, которым иная терапия противопоказана либо не дает желаемого эффекта, что в пожилом возрасте бывает довольно часто [27]. Однако характеристика артрита при БДПК в разных возрастных группах не различается [5], что согласуется с данными настоящего исследования (возраст наших пациентов, которым назначалась анакинра, варьировал от 49 до 66 лет).

Помимо анализа собственного опыта, нами был проведен короткий обзор литературы, посвященной применению анакины у пациентов с БДПК (см. табл. 1).

Первый в мире клинический случай использования анакинры при ХК у пациента 63 лет был представлен D. McGonagle и соавт. [28]. Больному с анамнезом острых приступов БДПК-ассоциированного артрита первых плюснефаланговых суставов, не купирующегося НПВП (индометацином) и ГК (преднизолоном), была назначена анакинра в дозе 100 мг/сут. подкожно, что привело к клиническому улучшению в течение 14 дней от начала терапии. В течение трех месяцев у пациента не было отмечено обострений артрита, что позволило отменить НПВП и ГК. На протяжении этого срока СОЭ и уровень СРБ оставались в пределах референсных значений. Важно отметить, что авторами не указана длительность применения анакинры.

Позже A. Moltó и соавт. [29] обобщили данные об использовании анакинры у 5 пациентов в возрасте от 44 до 85 лет с ассоциированным с БДПК олиго- или полиартритом в период с 2008 по 2011 г. Анакинру назначали при неэффективности традиционного лечения (НПВП, ГК, КОЛХ); диагноз острого артрита, индуцированного кристаллами ПФК,

основывался на выявлении их в СЖ из различных суставов. У 4 пациентов наблюдался впечатляющий и быстрый клинический ответ со средним сроком купирования артрита уже через 3 дня после начала введения препарата. У 1 пациента с тяжелым полиартритом, псевдоревматоидной формой заболевания, ответа на терапию не было.

S. Ottaviani и соавт. [30] в более позднем многоцентровом ретроспективном исследовании подтвердили, что применение анакинры является высокоэффективным способом лечения резистентного к терапии артрита при БДПК. В исследовании было включено 16 пациентов (средний возраст — $80,2 \pm 11,1$ года — то есть они были старше наших пациентов) с верифицированным диагнозом БДПК. Наличие кристаллов ПФК было подтверждено результатом анализа СЖ у 13 из 16 (81%) пациентов, ХК был обнаружен в 15 (94%) случаях. Все больные имели противопоказания для назначения и/или получали без эффекта традиционную терапию НПВП, КОЛХ и ГК. Средняя длительность обострения — $10,7 \pm 6,6$ дня, среднее количество инъекций анакинры — $15,5 \pm 42,9$ на пациента. У 14 (87,5%) больных артрит на фоне терапии анакинрой был купирован: в 10 и 4 случаях были зарегистрированы хороший (полное купирование) и частичный ответы соответственно. Рецидив возник у 6 (37,5%) пациентов (среднее время до рецидива — $3,4 \pm 4,9$ мес.); у 1 пациента развился острый бактериальный пневмонит. Незначительным недостатком данного исследования является отсутствие ранжирования пациентов в зависимости от характеристики артрита (возможно, из-за отсутствия данных о предшествующей длительности артрита у части пациентов), которое потенциально могло бы лучше прояснить возможные причины неэффективности препарата и последующих рецидивов артрита у части больных. С другой стороны, 12 пациентам была проведена ультразвуковая доплерография, которая показала уменьшение или полное исчезновение гиперваскуляризации относительно исходной в целевых суставах.

В нашем исследовании у обоих пациентов с острым артритом его симптомы были купированы. Однако если у одного из них достигнутый эффект сохранялся в течение всего периода наблюдения, то у второго артрит довольно быстро рецидивировал. У двух из трех пациентов с хроническим артритом по завершении терапии анакинрой он был купирован; при этом у одного эффект был стойким, тогда как у другого симптомы артрита вновь появились уже через неделю, и проведенный повторный курс инъекций анакинры также обеспечил лишь кратковременное улучшение. Наконец, еще в одном случае введение препарата не дало сколько-нибудь существенного эффекта. Данный результат соответствует выводам других исследований. Так, систематический обзор литературы, посвященный анализу применения анакинры у 74 пациентов с БДПК, показал, что короткий курс терапии позволяет купировать острые приступы артрита (эффективен в 80,6% случаев), но при хроническом артрите вероятность ответа на терапию куда ниже (42,9%) [9]. Наиболее крупное исследование, показавшее высокую эффективность анакинры при лечении острого артрита, ассоциированного с отложением кристаллов (100 пациентов), свидетельствовало о хорошем ответе на терапию в 86% случаев, однако среди исследуемой когорты было лишь 7 пациентов с БДПК, тогда как основной пул составили больные подагрой [31]. Единственное на сегодняшний день маленькое рандомизированное контролируемое двойное слепое пилотное исследование,

включившее 15 пациентов, 8 из которых получали анакинру в дозе 100 мг/сут., а остальные — преднизолон в дозе 30 мг/сут. на протяжении 3 дней, показало схожую эффективность в отношении уменьшения интенсивности боли, оценки по мнению врача и пациента, а также уровня СРБ сыворотки через 7 дней после завершения терапии [32]. Оценка эффекта препаратов через 24 и 72 часа позволила предположить, что анакинру, по-видимому, отличается более быстрым началом действия.

Однако если возможности применения анакинры при остром приступе артрита вселяют оптимизм, то ее применение при хроническом артрите весьма ограничено и, как уже было показано, дает менее впечатляющие результаты. По данным М. Couderc и соавт. [33], длительное лечение анакинрой трех пациентов с БДПК (68-летней женщины и мужчин 49 и 68 лет) в двух случаях оказалось неэффективным (индекс DAS28 оставался высоким), в одном случае (у женщины) эффект был благоприятным — на протяжении года терапии обострений не было, а количество воспаленных суставов уменьшилось с 7 до 3. А.Р. Diamantopoulos и соавт. [34] назначили анакинру по поводу хронического синовита коленных суставов, резистентного к терапии ГК (внутриуставно и внутрь)

54-летней женщине с БДПК, имевшей противопоказания к приему КОЛХ. С одной стороны, артрит был купирован в течение недели, нормализовались лабораторные показатели, отражающие наличие воспаления, однако с другой, попытки отменить препарат на протяжении 8 месяцев терапии сразу приводили к обострению. Схожее течение артрита было отмечено нами у пациентки 4: быстрый эффект от введения анакинры и обострение артрита вскоре после прекращения терапии.

А. Aouba и соавт. [35] применяли анакинру в дозе 100 мг/сут. для лечения синдрома коронованного зуба, ассоциированного с БДПК. Терапию прекращали на 6-й день при отсутствии клинического улучшения и снижения уровня СРБ, который контролировали каждые 48–72 ч. Двое из трех пациентов достигли полной (клинической и лабораторной) ремиссии в указанный срок, тогда как у одного была зафиксирована нормализация уровня острофазовых показателей при сохранении болевого синдрома. Через 48 ч после отмены анакинры у данного пациента отмечалось обострение, которое купировано применением анакинры в прежней дозе на протяжении 3 суток, что позволило отменить препарат на 11-е сутки исследования. Описанный нами случай применения анакинры

Таблица 3. Исследования по применению анакинры у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция

Авторы	Тип исследования	Количество пациентов	Режим дозирования	Эффективность	Безопасность
McGonagle D. и соавт. [28]	Клинический случай	1	100 мг/сут. в течение 1 года	Купирование симптомов в течение 3 мес., нормализация СОЭ, СРБ	О нежелательных реакциях не сообщается
Couderc M. и соавт. [33]	Клинический случай	3	1-й пациент: 100 мг/сут. + преднизолон + МТ в течение года 2-й, 3-й пациенты: 100 мг/сут. в течение 3 мес.	1-й пациент: сохранялся синовит 3 суставов (исходно — 7 суставов). 2-й, 3-й пациенты: нет ответа на терапию	О нежелательных реакциях не сообщается
Diamantopoulos A.P. и соавт. [34]	Клинический случай	1	100 мг/сут. в течение 8 мес.	Купирование симптомов и нормализация СОЭ и СРБ в течение недели	О нежелательных реакциях не сообщается
Moltó A. и соавт. [29]	Наблюдательное исследование	5	100 мг/сут. в течение 3 дней	4 пациента: отсутствие симптомов и нормализация СОЭ и СРБ. 1 пациент: отсутствие ответа на терапию	Местная кожная реакция в месте инъекции у 1 пациента
Ottaviani S. и соавт. [30]	Наблюдательное исследование	16	12 (75%) пациентов: 100 мг/сут. в течение 3 сут. 4 (25%) пациента: 100 мг/сут. до 12 мес.	Из 12 пациентов: у 67% — хороший; у 25% — частичный ответ; у 8% — отсутствие ответа на терапию	О нежелательных реакциях не сообщается
Liew J.W. и соавт. [31]	Наблюдательное исследование	100	100 мг/сут. в течение 1–4 сут.	73% эпизодов артрита купировано полностью/частично в течение 4 суток 57,3% эпизодов артрита купировано в течение суток 6% эпизодов купировано частично 5,2% эпизодов не купировано	О нежелательных реакциях не сообщается
Cipolletta E. и соавт. [9]	Систематический обзор	76	100 мг/сут. в течение 1–9 сут.	Улучшение у 80,6% пациентов с острым БДПК-ассоциированным артритом и у 42,9% с хроническим БДПК-ассоциированным артритом	Местная кожная реакция в месте инъекции, респираторные инфекции
Dumusc A. и соавт. [32]	Клиническое исследование	15	8 пациентов: анакинра 100 мг/сут. 7 пациентов: преднизолон 30 мг/сут.	Улучшение в течение 72 ч у 63% пациентов, получавших анакинру Улучшение в течение 72 ч у 57% пациентов, получавших преднизолон	О нежелательных реакциях не сообщается

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; МТ — метотрексат; БДПК — болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция

у пациентки с хроническим артритом, в том числе сопровождающимся поражением шейного отдела позвоночника (пациентка 2), напротив, показал хорошую эффективность препарата и длительное безрецидивное течение заболевания после завершения курса лечения.

На основании полученных данных можно высказать предположение о том, что продолжительность терапии является основным фактором успеха применения анакинры в лечении хронического артрита при БДПК. Однако в настоящее время данное утверждение не имеет достаточной доказательной базы, и для его проверки необходимы дальнейшие исследования на большей выборке больных.

Сложность предсказания эффекта может быть обусловлена разными факторами. Среди них следует отметить вариабельность клинических проявлений самого артрита, различный провоспалительный потенциал разных изоформ кристаллов ПФК и связанные с ними особенности иммунного воспаления, количество кристаллов, а также активное участие в патогенезе БДПК не связанных с ИЛ-1 механизмов. Так, повышение при БДПК уровня ИЛ-6 и ФНО- α наряду с увеличением выработки других цитокинов приводит к формированию хронического воспалительного процесса, особенно в случаях длительной атаки артрита [36, 37]. Log-регрессия, проводившаяся в единственном подобном на сегодняшний день исследовании Н.М.А. Ahmed и соавт. [38], которые анализировали 55 случаев применения анакинры при микрокристаллических артритах (50 случаев подагры и 5 случаев БДПК), не выявила клинических факторов, независимо ассоциирующихся с ответом на анакинру.

Кроме того, следует отметить короткий период полувыведения анакинры (от 4 до 6 часов), что, вероятно, технически осложняет возможность применения длительного курса лечения данным препаратом при персистирующем микрокристаллическом воспалении [39].

Указанные факторы могут обуславливать низкую эффективность анакинры при хроническом артрите у больных БДПК, однако полученные данные, несомненно, дополняя имеющиеся, не могут быть основанием для решения вопроса о выборе тактики применения ингибиторов ИЛ-1 у таких пациентов.

Вывод

Для патогенетического обоснования возможности назначения анакинры при БДПК могут быть использованы результаты проведенных исследований, в том числе данные, представленные в настоящей работе, демонстрирующие хороший эффект применения коротких курсов лечения при наличии острого артрита, в том числе олиго- и полиартрита, резистентного к иной терапии.

Тем не менее, эффективность анакинры у разных пациентов с БДПК существенно варьирует и непредсказуема, особенно в случае хронического артрита, при котором целесообразно рассматривать необходимость длительного применения препарата.

Необходимо дальнейшее накопление опыта применения анакинры у пациентов с БДПК, в том числе в рамках рандомизированных контролируемых исследований.

Наше исследование имеет некоторые ограничения: малая выборка (5 пациентов) и короткий курс терапии, явно недостаточный для оценки эффективности препарата у больных БДПК с хронической формой артрита. Достоинством исследования является минимизация вероятности ошибочного диагноза БДПК, который выставлялся исключительно при сочетании ХК по данным лучевой диагностики и выявления кристаллов ПФК в СЖ.

Исследование выполнено в рамках прикладной темы «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими артритами (подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция)» № АААА-А20-120040190014-8.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кудяева ФМ, Владимиров СА, Елисеев МС, Волков АВ, Северинова МВ, Барскова ВГ. Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):405-409. [Kudyaeva FM, Vladimirov SA, Eliseev MS, Volkov AV, Severinova MV, Barskova VG. The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):405-409 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2014-405-409]
2. Hollander JL, Jassar RA, McCarty DJ. Synovial analysis: An aid in arthritis diagnosis. *Bull Rheum Dis*. 1961;(12):263-264.
3. Черёмушкина ЕВ, Елисеев МС, Желябина ОВ. Поражение шейного отдела позвоночника при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (описание клинического случая). *Современная ревматология*. 2021;15(5):85-88. [Cheremushkina EV, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Cervical vertebrae affection in calcium pyrophosphate crystal deposition disease (description of a clinical case). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):85-88 (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-85-88]
4. Salzman M, Khan A, Symonds DA. Calcium pyrophosphate arthropathy of the spine: Case report and review of the literature. *Neurosurgery*. 1994;34(5):915-918;discussion 918. doi: 10.1227/00006123-199405000-00022
5. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН. Возрастные особенности болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):651-656. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN. Age-related features of calcium pyrophosphate deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):651-656 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2019-651-656]
6. Parperis K, Papachristodoulou E, Kakoullis L, Rosenthal AK. Management of calcium pyrophosphate crystal deposition disease: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):84-94. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.005
7. Stack J, McCarthy G. Calcium pyrophosphate deposition (CPPD) disease – Treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(4):101720. doi: 10.1016/j.berh.2021.101720
8. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophos-

- phate deposition. Part II: Management. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):571-575. doi: 10.1136/ard.2010.139360
9. Cipolletta E, Di Matteo A, Scanu A, Isidori M, Di Battista J, Punzi L, et al. Biologics in the treatment of calcium pyrophosphate deposition disease: A systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(5):1001-1007.
 10. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: Terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):563-570. doi: 10.1136/ard.2010.139105
 11. Guerne PA. Les mécanismes de l'inflammation microcristalline [Mechanisms of microcrystalline inflammation]. *Rev Prat*. 1994;44(2):161-166 (In French).
 12. Macmullan P, McCarthy G. Treatment and management of pseudogout: Insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(2):121-131. doi: 10.1177/1759720X11432559
 13. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):600-609. [Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):600-609 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609
 14. McCarthy GM, Dunne A. Calcium crystal deposition diseases – Beyond gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):592-602. doi: 10.1038/s41584-018-0078-5
 15. Bouchard L, de Médicis R, Lussier A, Naccache PH, Poubelle PE. Inflammatory microcrystals alter the functional phenotype of human osteoblast-like cells *in vitro*: Synergism with IL-1 to over-express cyclooxygenase-2. *J Immunol*. 2002;168(10):5310-5317. doi: 10.4049/jimmunol.168.10.5310
 16. Koshy PJ, Lundy CJ, Rowan AD, Porter S, Edwards DR, Hogan A, et al. The modulation of matrix metalloproteinase and ADAM gene expression in human chondrocytes by interleukin-1 and oncostatin M: A time-course study using real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):961-967. doi: 10.1002/art.10212
 17. Barksby HE, Milner JM, Patterson AM, Peake NJ, Hui W, Robson T, et al. Matrix metalloproteinase 10 promotion of collagenolysis via procollagenase activation: Implications for cartilage degradation in arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3244-3253. doi: 10.1002/art.22167
 18. Nagase H, Kashiwagi M. Aggrecanases and cartilage matrix degradation. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):94-103. doi: 10.1186/ar630
 19. Huang K, Wu LD. Aggrecanase and aggrecan degradation in osteoarthritis: A review. *J Int Med Res*. 2008;36(6):1149-1160. doi: 10.1177/147323000803600601
 20. Torres R, Macdonald L, Croll SD, Reinhardt J, Dore A, Stevens S, et al. Hyperalgesia, synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by interleukin 1 inhibition in a novel animal model of gouty arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1602-1608. doi: 10.1136/ard.2009.109355
 21. Pawelek SA, Illes JD, Taylor JA. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease simulating osteoarthritis of the knee: A case report. *J Chiropr Med*. 2016;15(3):219-223. doi: 10.1016/j.jcm.2016.04.005
 22. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
 23. Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Применение канакинумаба при подагре. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:41-48. [Eliseev MS, Nasonov EL. Therapy with canakinumab for gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:41-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-41-48
 24. Yashiro T, Okamoto T, Tanaka R, Ito K, Hara H, Yamashita T, et al. Prevalence of chondrocalcinosis in patients with primary hyperparathyroidism in Japan. *Endocrinol Jpn*. 1991;38(5):457-464. doi: 10.1507/endocrj1954.38.457
 25. Ramonda R, Musacchio E, Perissinotto E, Sartori L, Punzi L, Corti MC, et al. Prevalence of chondrocalcinosis in Italian subjects from northeastern Italy. The Pro.V.A. (PROgetto Veneto Anziani) study. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):981-984.
 26. Kleiber Balderrama C, Rosenthal AK, Lans D, Singh JA, Bartels CM. Calcium pyrophosphate deposition disease and associated medical comorbidities: A national cross-sectional study of US veterans. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1400-1406. doi: 10.1002/acr.23160
 27. Altomare A, Corrado A, Maruotti N, Cici D, Cantatore FP. The role of Interleukin-1 receptor antagonist as a treatment option in calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Mol Biol Rep*. 2021;48(5):4789-4796. doi: 10.1007/s11033-021-06457-z
 28. McGonagle D, Tan AL, Madden J, Emery P, McDermott MF. Successful treatment of resistant pseudogout with anakinra. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):631-633. doi: 10.1002/art.23119
 29. Moltó A, Ea HK, Richette P, Bardin T, Lioté F. Efficacy of anakinra for refractory acute calcium pyrophosphate crystal arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(6):621-623. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.01.010
 30. Ottaviani S, Brunier L, Sibilia J, Maurier F, Ardizzone M, Wendling D, et al. Efficacy of anakinra in calcium pyrophosphate crystal-induced arthritis: A report of 16 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2013;80(2):178-182. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.07.018
 31. Liew JW, Gardner GC. Use of anakinra in hospitalized patients with crystal-associated arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46(10):1345-1349. doi: 10.3899/jrheum.181018
 32. Dumusc A, Pazar Maldonado B, Benaim C, Zufferey P, Aubry-Rozier B, So A. Anakinra compared to prednisone in the treatment of acute CPPD crystal arthritis: A randomized controlled double-blinded pilot study. *Joint Bone Spine*. 2021;88(2):105088. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105088
 33. Couderc M, Mathieu S, Glace B, Soubrier M. Efficacy of anakinra in articular chondrocalcinosis: Report of three cases. *Joint Bone Spine*. 2012;79(3):330-331. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.12.017
 34. Diamantopoulos AP, Brodin C, Hetland H, Haugeberg G. Interleukin 1β blockade improves signs and symptoms of chronic calcium pyrophosphate crystal arthritis resistant to treatment. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(6):310-311. doi: 10.1097/RHU.0b013e31826149a2
 35. Aouba A, Deshayes S, Frenzel L, Decottignies A, Pressiat C, Bienvenu B, et al. Efficacy of anakinra for various types of crystal-induced arthritis in complex hospitalized patients: A case series and review of the literature. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:792173. doi: 10.1155/2015/792173
 36. Pazar B, Ea HK, Narayan S, Kolly L, Bagnoud N, Chobaz V, et al. Basic calcium phosphate crystals induce monocyte/macrophage IL-1β secretion through the NLRP3 inflammasome *in vitro*. *J Immunol*. 2011;186(4):2495-2502. doi: 10.4049/jimmunol.1001284
 37. Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, Iannone F, Anelli MG, Andreozzi L, et al. Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: Premises, perils, and perspectives. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:194864. doi: 10.1155/2015/194864
 38. Ahmed HMA, Sun D, Gaffo A. Factors affecting response to anakinra in crystalline arthritis flares. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(4):196-200. doi: 10.1097/RHU.0000000000001831
 39. Liebnier R, Mathaes R, Meyer M, Hey T, Winter G, Besheer A. Protein HESylation for half-life extension: Synthesis, characterization and pharmacokinetics of HESylated anakinra. *Eur J Pharm Biopharm*. 2014;87(2):378-385. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.03.010

Елисеев МС. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Черёмушкина ЕВ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>

Насонов ЕЛ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>